

UNIVERSITE DE CAEN

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 197.

N° 268

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN
MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR **JEAN LETELLIER**

né le 21 Juillet 1946 à TEURTHEVILLE-HAGUE

Présentée et soutenue publiquement le **13 JAN. 1976**

TOXOPLASMOSE
CONGENITALE
PROPHYLAXIE:

SEROCONVERSION EN COURS DE GROSSESSE.

(A PROPOS DE TREIZE CAS AU C.H.U. DE CAEN)

PRESIDENT : M. MOREL , PROFESSEUR.

UNIVERSITE DE CAEN

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 197.

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN
MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR JEAN LETELLIER

né le 21 Juillet 1946 à TEURTHEVILLE-HAGUE

Présentée et soutenue publiquement le

TOXOPLASMOSE
CONGENITALE
PROPHYLAXIE:

SEROCONVERSION EN COURS DE GROSSESSE.

(A PROPOS DE TREIZE CAS AU C.H.U. DE CAEN)

PRESIDENT : M. MOREL , PROFESSEUR.

THESE

DOCTORAT EN

MEDICINE



TOXICOLABORSE

CONSEILLABLE

PROPHYLAXIE

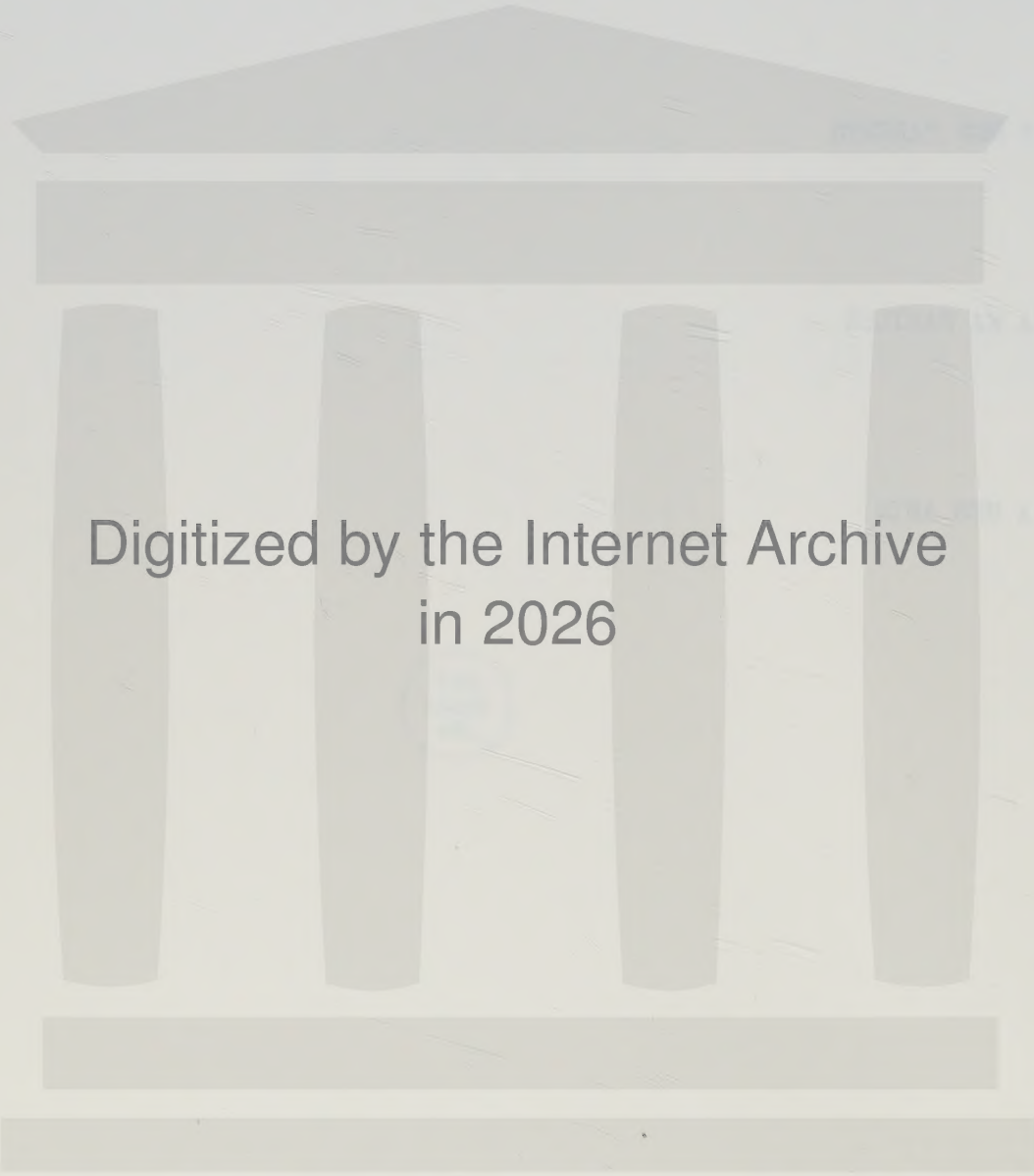
A MA FEMME

A MON FILS

A MES PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550809_0005

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur MOREL

qui nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de notre jury de thèse.

Hommage respectueux

A NOS MAITRES ET JURY DE THESE

Monsieur le Professeur Agrégé MULLER

qui nous a fait l'honneur de participer à
notre jury de thèse.

Hommage respectueux

Monsieur le Professeur Agrégé VERWAERDE

qu'il trouve ici l'expression respectueuse
de notre reconnaissance pour l'enseignement
qu'il nous a dispensé au début de nos études
médicales cliniques et l'honneur qu'il nous
a fait de participer à notre jury de thèse.

Reconnaissance et respect

Monsieur le Docteur HUE

Chef du service de Pédiatrie au C.H.L.P. de Cherbourg

qui nous a fait l'honneur de participer à
notre jury de thèse.

Hommage respectueux

Université de CAEN

FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

MM. EVRARD	Clinique chirurgicale A
FABRE	Physiologie
FERNANDEZ	Physique médicale
FOUCAULT	Pathologie expérimentale
GUIHARD	Pédiatrie
LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicale B
LEMENAGER	Clinique médicale A
LEVY	Clinique obstétricale
LHIRONDEL Jean	Clinique médicale infantile
MOREL Claude	Bactériologie, Virologie
MORIN	Séméiologie médicale
OLIVIER	Clinique médicale B
PHELINE	Anatomie
POULAIN	Médecine opératoire
ROUSSELOT	Anatomie pathologique
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Médecine générale et thérapeutique
VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. DROSOWSKY	Biochimie médicale
IZARD	Histologie et embryologie
POILPRE	Psychiatrie
THERET	Histologie et embryologie
THOMAS	Hématologie
VENEZIA	Pédiatrie-génétique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. ADAM	Neuro-chirurgie
AUBRIOT	Orthopédie, traumatologie
BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
BEUVE-MERY	Médecine interne
BEZARD	Chirurgie générale
DAVERNE	Electro-radiologie
Mlle DENIZET	Radiologie
DESCHAMPS	Dermatologie
GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, Hygiène
GIGNOUX	Chirurgie générale
HOUTTEVILLE	Neurochirurgie
Mme LECACHEUX	Maladies infectieuses
LECHEVALIER	Neurologie
LECOQ	Ophtalmologie
LEYMARIE	Biochimie médicale
LOYAU	Rhumatologie
MANDARD	Anatomie pathologique
MOREL Pierre	Psychiatrie d'adultes
MOULIN	Pharmacologie
MULLER	Gynécologie, obstétrique
POTIER J.D.	Médecine expérimentale
POTTIER M.	Physiologie
QUESNEL	Anesthésiologie
VERWAERDE	Thérapeutique
ABBATUCCI	Radiologie (Maître de conférences associé).

A Madame le Docteur PUJOL

dont les conseils et les utiles remarques
nous ont été très précieux et nous ont permis
de réaliser ce travail.

Qu'elle trouve ici l'expression de notre
profonde gratitude.

A TOUS NOS PROFESSEURS DE LA FACULTE DE MEDECINE DE CAEN

A TOUS NOS MAITRES DE L'HOPITAL PASTEUR DE CHERBOURG

Les Docteurs : DAVY

GUYOT

HUE

ROLLAND

SALATKO

VIEL

en les remerciant de leur enseignement
et de leurs bienveillants conseils.

TOXOPLASMOSE CONGENITALE, PROPHYLAXIE :

SEROCONVERSION EN COURS DE GROSSESSE

A Propos de Treize cas au CHU de Caen

INTRODUCTION

Depuis quelques années, des progrès considérables ont été accomplis en pathologie néonatale, tant sur le plan diagnostique et thérapeutique que sur le plan prophylactique. La toxoplasmosé vient y prendre une place de choix :

- de par sa fréquence, puisqu'on la rencontre deux fois plus souvent que la trisomie 21 ; six fois plus souvent que la mucoviscidose et, trente fois plus que la phénylcétonurie. (10)

- de par sa morbidité, - atteintes cérébrales (hydrocéphalie, foyers épileptigènes, retard psychomoteur etc...)

- atteintes oculaires (choriorétinite, pseudo-colombone, plages d'atrophies rétiniennes etc...)

- atteintes générales (ictère néonatal, éruption morbiliforme, syndrome hémorragique etc...)

- de par la possibilité thérapeutique que nous offre la spiramycine en cours de gestation.

Maladie parasitaire due à *Toxoplasma gondii*, anodine pour la mère, grave pour le fœtus lorsque le parasite passe la barrière placentaire (en moyenne une fois sur deux). Son diagnostic est essentiellement sérologique. Les méthodes sont nombreuses et variées, explorant des fractions antigéniques différentes. Elles posent pour certaines des problèmes techniques et interprétatifs, d'où l'importance d'un bon choix par le laboratoire afin de pouvoir donner le résultat le plus précis possible quant au début de

l'infection et ceci dans les meilleurs délais afin que le traitement puisse être institué au plus vite et ainsi, obtenir des résultats thérapeutiques non négligeables.

PLAN

- Historique :

- historique clinique
- historique biologique

- Biologie - Epidémiologie :

- Cycle du Toxoplasme
- Les sources de contamination
- Répartition du Toxoplasme dans le monde

- Méthodes diagnostiques :

- Diagnostic direct
- Diagnostic indirect :
 - Dye-Test
 - Immunofluorescence
 - Test de Rémington
 - Agglutination

- Utilisation de ces méthodes

- Observations

- Commentaire des observations

- Commentaire général

- Conclusion

HISTORIQUE

En 1908 NICOLLE & MANCBAUX découvrent chez le gondii, un parasite unicellulaire qu'ils baptisent toxoplasme à cause de sa forme en croissant (toxon : arc). Phénomène paradoxal, le parasite est connu avant la maladie jusqu'en 1923 où JANKU décrit une atteinte rétinienne due à toxoplasma gondii, chez un enfant mort d'encéphalite. La première forme congénitale fut mise en évidence par WOLF COWEN et PAIGE en 1939. Ils prouvèrent que des cas d'encéphalomyélite mortelle chez des nouveau-nés étaient dus à une infection de la mère par le toxoplasme.

En 1941 PINKERTON & HENDERSON décrivent la forme généralisée ganglionnaire alors que cette même année, SABIN décrit une forme encéphalitique mettant le point sur un certain neutropisme du parasite.

La maladie est considérée jusqu'à cette époque comme exceptionnelle ; mais, grâce aux méthodes sérologiques, on s'aperçoit que c'est la maladie parasitaire la plus répandue dans le monde. L'historique de ces méthodes diagnostiques nous permet de distinguer deux grandes étapes :

1) D'abord 1948 où SABIN & FELDMAN mettent au point le DYK-TEST ou test de coloration du toxoplasme.

En 1951 DESMONTS remplace cette coloration ou plutôt cette non coloration des toxoplasmes lysés par l'étude de ses plaques en contraste de phase.

Que ce soit le DYE-TEST ou T.L.T. de DESMONTS, c'est le même phénomène mis en évidence : la TOXOPLASMOLYSE. Ces méthodes sont de réalisation difficile, les réservant à quelques laboratoires spécialisés.

2) Puis en 1957 grâce à GOLDMAN qui applique à la toxoplasmose la technique d'immunofluorescence, le diagnostic va se généraliser. Il n'y a plus besoin de toxoplasmes vivants.

En 1963 AMBROISE-THOMAS l'introduit en France et, en 1966, avec ses collaborateurs : GARIN & RIGAUD, ils l'améliorent par une contre-coloration.

Enfin, en 1968 REMINGTON dissocie en immunofluorescence les immunoglobulines Ig M, par le test qui porte son nom.

3) D'autres moyens de diagnostic immunologique ont été mis au point :

En 1951 : une réaction de fixation du complément par SABIN & WARREN

En 1957 : l'hémagglutination passive par JACOBS & LUNDE

En 1959 : l'agglutination par FULTON & TURCK.

Autant de méthodes qui tendent à prouver l'intérêt que l'on porte à cette parasitose mondialement répandue.

BIOLOGIE ET EPIDEMIOLOGIE

CYCLE DU TOXOPLASME

Celui-ci se reproduit selon deux modes : un cycle asexué comportant une division simple par scissiparité, connu depuis longtemps. Mais, la contamination par passage placentaire et par carnivorisme, qui a pour origine les formes issues de ce cycle, ne peut suffir à expliquer la grande diffusion du parasite.

L'helminthe fut remplacée, cinq ans plus tard, par les cellules intestinales de son hôte.

Le toxoplasme, après avoir été ingéré par le chat, suit le tube digestif. Au niveau de l'iléon, il pénètre dans la cellule

intestinale et se multiplie au sein d'une vacuole, en un nombre variable de parasites : c'est le schizonte.

A maturité, il libère ses nouveaux toxoplasmes qui, à leur tour :

- 1) soit se divisent encore, donnant naissance à de nombreuses petites cellules : les microgamètes ou gamètes mâles ;
- 2) soit ne se divisent plus et gardent une grande taille : ce sont les macrogamètes ou gamètes femelles.

La fécondation d'un macrogamète par un microgamète aboutit à un oeuf ou oocyste. C'est lui qui sera expulsé dans les fécès.

La maturation des oocystes se produit seulement dans le milieu extérieur. Elle dure 2 à 4 jours et, nécessite une bonne aération du sol, de même qu'un certain taux d'humidité. Celle-ci favorise sa conservation qui peut dépasser un an dans l'eau.

Par ailleurs, il est résistant aux désinfectants habituels, aux acides, aux alcalins. Le formol à 0,3 % et l'ammoniaque à 10 % sont seuls actifs.

L'oocyste mûr se compose de deux compartiments ou sporocystes contenant chacun quatre spores ou sporozoïtes. (51)
C'est cet oocyste sporulé qui est contaminant. On comprend alors très bien la diffusion de la toxoplasmose.

Si le sporozoïte est absorbé par un homéotherme, il va se multiplier par scissiparité, se disséminer par parasitémie. A ce stade peut se produire le passage transplacentaire.

CYCLE SEXUE

CHAT : hôte définitif

-  schizonte
-  macrogamète
-  microgamète

CYCLE ASEXUE

hôtes intermédiaires :
tous les homéothermes

OOCYSTES

TISSUS DE L'HOTE

INTERMEDIAIRE

RESERVOIR

TELLURIQUE

CARNIVORISME



infection transplacentaire :
TOXOPLASMOSE CONGENITALE

CYCLE DU TOXOPLASME

A l'apparition des anticorps, ces toxoplasmes vont s'enkyster au niveau des muscles, mais aussi du système nerveux. A partir de ces kystes, le carnivorisme entretiendra le cycle ASEXUE.

Si le sporozoïte, ou un kyste, est ingéré par un chat, il va redonner un toxoplasme au niveau de la cellules intestinale. Quelques jours plus tard, ce chat rejettera des oocystes, entretenant ainsi le cycle SEXUE.

LES SOURCES DE CONTAMINATION

Nous distinguons deux grands types de risque ; la contamination à partir du cycle sexué et, celle du cycle asexué.

Dans le cycle sexué, nous avons tous les risques de contact avec l'oocyste. Le chat est dangereux par ses déjections. Tous les aliments souillés par celles-ci seront contaminants. D'après DOBY & FRANCOIS, la muqueuse digestive n'est pas la seule porte d'entrée. Les autres muqueuses, respiratoire, oculaire, vaginale, de même que toute peau lésée laisseraient passer le parasite (22 - 24). La femme enceinte séro-négative doit se méfier de la "caisse" de son animal familier. Elle peut la désinfecter, soit au formol, ou à l'ammoniaque comme nous l'avons vu précédemment ou, plus simplement à l'eau bouillante. Elle peut prévenir l'infestation de son chat en le nourrissant de viandes bien cuites ou de conserves, en ne le laissant pas sortir. Est-ce suffisant ? Les spores sont si résistantes. Y-a-t'il un passage transplacentaire chez l'hôte définitif ? son lait est-il porteur de parasites ?

Le chat qui vit à l'extérieur est probablement contaminé étant donné la fréquence de cette parasitose. Il va infester

le sol de ses excréments. Les vers de terre ramènent les spores en surface.

Nous imaginons aisément la contamination de tous les homéothermes : les herbivores : boeufs, chevaux, moutons ; les rongeurs : souris, rats, musaraignes ; les oiseaux ; poules pigeons ; d'autres animaux ; les taupes, les porcs qui fouillent le sol.

L'homme, lui aussi, peut être atteint à ce niveau, non pas tant par les mains souillées que par les fruits et légumes : ceux qui sont en contact avec la terre ; ceux que l'on mange crus.

Dans le cycle asexué, la contamination est surtout entretenue par le carnivorisme. Les kystes contenus dans la viande, qui ne sont pas détruits par une cuisson suffisante, infesteront l'homme. DESMONTS nous donne une statistique suivant les goûts alimentaires dans la région parisienne :

Chez les femmes qui aiment la viande bien cuite, il trouve 78 % de sérologies positives. Chez celles qui l'aiment très saignante 93 % (20).

On a pu évoquer le risque de contamination par la salive, le lait et les urines qui peuvent contenir des toxoplasmes, du moins à leur phase proliférative septicémique (22 - 24). A partir de ces coordonnées, nous pouvons soupçonner d'autres animaux plus ou moins familiers : chiens, oiseaux, mais aussi : vaches, chèvres, brebis avec leurs laits et dérivés : fromages en particulier.

Cette énumération des sources de contamination nous permet facilement d'imaginer les variations de densité de sujets immunisés que nous allons trouver dans les différentes régions, suivant les habitudes alimentaires et l'environnement.

REPARTITION DU TOXOPLASME DANS LE MONDE

Avec le développement des diagnostics sérologiques est apparue l'importance du parasitisme toxoplasmique. La toxoplasmose est la maladie parasitaire la plus répandue dans le monde, avant même le paludisme considéré encore récemment comme la première mais, les plasmodies étant agents d'une pathologie cliniquement plus bruyante. L'homme et l'animal sont touchés dans le monde entier.

Cette zoonose affecte en France 72 % des ovins, 9 % des chevaux, 4 % des bovins d'après COUVREUR & DESMONTS (9). Les cobayes sont atteints ; ainsi LAUGIER à Marseille trouve une sérologie positive chez 50 % d'entre eux. Par ailleurs, une étude systématique faite par COMPANA en Côte d'Or, révéla que 60 % des ovins et 70 % des bovins étaient positifs.

L'atteinte humaine est aussi capricieuse : les résultats obtenus varient selon les régions. C'est ainsi, qu'en EUROPE : ROEVER - BONNET donne 58 % de sérologies positives

à AMSTERDAM

- | | | |
|--------------|---|------------------|
| - BASSLER | 65 % à LIEGE | 85 % à CHARLEROI |
| - THALHAMMER | 58 % de positives entre 20 & 30 ans en AUTRICHE | |
| - BOISSEAU | 85 % de positives à BORDEAUX | |
| - DESMONTS | 84 % de positives à PARIS | |

Le continent Africain n'échappe pas à cette parasitose car :

- CARTER & FLECK trouvent 61 % de sérologies positives
au SOUDAN
- INDLAN 64, 5 % au NIGER
- GIROUD 48 % au CONGO
- RIFAAT 15,6 % en EGYPTÉ
- BLAHA 75 % en TUNISIE

Des densités extrêmes ont été trouvées :

Aux ANTILLES où PAUTRIZEL donne 90 % de sérologies positives
dès l'âge de 18 ans

Et à HONG-KONG et HANOI où 7 % seulement sont positives (54).

Une seule exception à cette universalité : les esquimaux sont indemnes de toxoplasmose (9).

En 1970, une étude statistique a été faite dans la région caennaise par PUJOL M., FREYMUTH F., MOREL C., et LAMY C., (47). Elle porte sur l'étude de 672 sérums de jeunes femmes de 20 à 30 ans, récoltés pour les B.W. pré-nuptiaux et recherches d'anticorps rubéoliques. La méthode employée est l'immunofluorescence indirecte avec contre coloration au bleu d'Evans. L'antigène utilisé est celui obtenu par cultures sur cellules HELA. Les résultats ne sont pas exprimés en unités internationales mais en dilutions : sont considérés comme négatifs, les sérums de titre inférieur à 1/20. En utilisant cette méthode, 536 sérums se sont révélés positifs ; soit un taux de 79,8 % de sujets immunisés dans la région. Ceci correspond aux chiffres trouvés dans la région parisienne par DESMONTS (80 %) entre 20 & 24 ans ; ce qui

est logique étant donné la proximité des 2 villes et un mode de vie analogue.

Si nous extrapolons à partir de ces chiffres :

1 femme sur 5 aura donc une sérologie négative pendant sa grossesse. En utilisant les chiffres de DESMONTS & COUVREUR, obtenus par une surveillance de 813 femmes séro-négatives pendant leur grossesse (18), nous avons 5 % de probabilité pour voir apparaître une séroconversion : soit 1 pour 100 grossesses.

L'atteinte foetale se produisant théoriquement 1 fois sur 2, on peut retenir le chiffre étonnant de : 5 toxoplasmoses congénitales probables pour 1.000 naissances dans la région normande.

METHODES DIAGNOSTIQUES

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

DIAGNOSTIC DIRECT

Comme toute maladie parasitaire, la mise en évidence du parasite est pathognomonique de l'affection.

1) On peut le rechercher par examen direct au microscope, sous sa forme végétative, sur des prélèvements de sang, de liquide céphalo-rachidien, de ganglions ; sous sa forme kystique dans les coupes histologiques d'adénopathie, d'encéphale, de rétine ou de placenta. Ce diagnostic direct est exceptionnel car, il est difficile de découvrir le parasite qui est en nombre limité, de l'identifier car une confusion est possible avec d'autres structures ou artéfacts.

2) On peut également l'inoculer à la souris. On procède à des passages successifs. La première souris inoculée par voie intrapéritonéale ne présente, la plupart du temps, aucune manifestation pathologique. Elle est sacrifiée ; puis des broyats de son tissu nerveux sont réinoculés dans le péritoine d'une seconde souris. Les passages sont répétés jusqu'à l'apparition de signes cliniques entraînant la mort de l'animal. Alors seulement, on met en évidence des lésions typiques d'encéphalomyélite parasitaire avec un nombre important de toxoplasmes. Cette méthode est fort longue car, il est nécessaire de pratiquer 5 à 6 passages successifs à l'aveugle avant de conclure à un examen négatif.

3) Il est plus simple, et c'est la méthode adoptée

actuellement, de procéder à l'inoculation par voie intrapéritonéale du broyat de tissus à une souris indemne de toxoplasmose. Un premier examen du sérum de la souris permet de s'assurer de l'absence d'anticorps toxoplasmiques. Un second examen 3 semaines après l'inoculation permet de faire le diagnostic. Si le tissu inoculé contient du toxoplasme, la souris va faire une maladie toxoplasmique, inapparente le plus souvent, mais se traduisant par l'apparition d'anticorps spécifiques. L'utilisation d'un lot de 5 à 10 souris permet d'éviter les erreurs possibles : affection intercurrente ou contamination accidentelle.

- Cette méthode s'est révélée d'un intérêt capital dans le diagnostic de la toxoplasmose congénitale. L'inoculation d'un fragment de placenta peut apporter des renseignements de première importance.

- Une séroconversion chez la souris signifie la présence de toxoplasmes au niveau des tissus foetaux : le nouveau-né fait une toxoplasmose congénitale. Ce diagnostic est connu environ trois semaines après la naissance, permettant un diagnostic de certitude, certitude beaucoup plus longue à obtenir par la surveillance de la sérologie de l'enfant.

- Par contre, une inoculation négative ne permet pas de dire avec certitude que l'enfant est indemne. Le broyat ne se fait en effet que sur une petite partie du "gâteau placentaire" (50 à 100g de placenta).

4) Cependant, cette méthode semble des plus fiables puisque DESMONTS trouve des inoculations positives dans 89 % de ses toxoplasmoses congénitales (19).

DIAGNOSTIC INDIRECT

En raison des incertitudes et des difficultés de la méthode directe, le diagnostic se fera le plus souvent de façon indirecte par la mise en évidence des anticorps toxoplasmiques dans le sérum du malade.

Nous verrons d'abord les deux méthodes de référence : Dye-test et immunofluorescence puis, les deux principales méthodes permettant de dissocier les immunoglobulines : test de Rémington et agglutination après mercapto-éthanol. Enfin, nous passerons en revue les autres méthodes utilisant uniquement des fractions antigéniques de toxoplasmes et, considérées jusqu'à maintenant comme secondaires bien que certaines semblent très prometteuses.

A) Le Dye-test ou test de SABIN & FELDMAN

1) Le principe en est simple. Le toxoplasme vivant est coloré par le bleu de méthylène en milieu alcalin, une fois lysé par les anticorps, il ne prend plus le colorant.

2) Pour réaliser ce test, on met d'abord en présence des toxoplasmes vivants avec le sérum à tester. On fait agir un sérum frais, dépourvu d'anticorps lytiques, contenant le facteur accessoire. Enfin, l'on colore au bleu de méthylène et, on regarde la plaque au microscope. Les toxoplasmes sains apparaissent entièrement colorés ; ceux lysés sont dépourvus de colorant sauf au niveau du noyau.

3) Le Dye-test est positif quand au moins 50 % des toxoplasmes sont lysés. Il est négatif quand moins de 50 % des

toxoplasmes sont lysés. Les résultats sont donnés par le chiffre de dilution du sérum examiné.

4) La coloration de la préparation peut être supprimée ; dans ce cas, on lit la lame au microscope à contraste de phase : c'est le test de lyse du toxoplasme mis au point par DESMONTS.

5) Ces réactions mettent en évidence les anticorps lytiques ; elles sont souvent regroupées sous le terme de test de toxoplasmodolyse.

6) Cette méthode est intéressante et reste la méthode de référence :

- du fait de sa spécificité : les anticorps intervenant sont étroitement spécifiques de toxoplasmes et n'apparaissent qu'après un contact avec le parasite.
- en opérant dans les mêmes conditions ; les résultats sont reproductibles et comparables d'un laboratoire à un autre.
- enfin, la précision de lecture de cette méthode permet à un observateur exercé de fixer aisément une limite nette entre les sérums positifs et les sérums négatifs.
- les anticorps lytiques permettent un diagnostic assez précoce, apparaissant généralement vers le 7^e jour après les signes cliniques. Ils persistent toute la vie à des taux résiduels, ce qui permet leur utilisation pour la prophylaxie.

7) Par contre, cette méthode présente certaines difficultés d'exécution :

- il faut utiliser pour la réaction des parasites vivants. Ceux-ci ne peuvent s'obtenir que par passage sur cellules, soit culture cellulaire, soit de façon plus courante par inoculation

intrapéritonéale à la souris blanche. Ceci entraîne l'obligation d'une animalerie importante, avec passage sur l'animal tous les 3 ou 4 jours. En effet, la souris inoculée s'immunise rapidement et les parasites doivent être prélevés avant l'apparition des anticorps.

- d'autre part, ces parasites vivants sont sensibles à l'action de facteurs non spécifiques : pH, température, facteurs lytiques non spécifiques des sérums.
- Enfin, la réaction nécessite l'apport d'un facteur semblable au complément dit "facteur accessoire" d'obtention, de conservation délicate.

8) Ces difficultés font réserver ce test de lyse à des laboratoires hautement spécialisés ayant une grande habitude de cette technique

B) Immunofluorescence

Une des techniques les plus utilisées actuellement est l'immunofluorescence indirecte.

1) Elle repose sur le fait que l'on peut fixer des substances fluorescentes sur les anticorps sans en altérer la spécificité. La liaison antigène - anticorps peut être ainsi mise en évidence. Un éclairage ultra-violet permet alors de rendre visible le complexe antigène - anticorps. Au microscope, à lumière ultra-violette, l'observation de ce complexe (ayant la morphologie de la bactérie ou du parasite support des antigènes) témoigne de la positivité de la réaction.

2) Ce principe a été utilisé pour de nombreux diagnostics - soit par l'immunofluorescence directe : l'anticorps spécifique marqué à la fluoresceine permet l'identification de l'antigène.

- soit plus fréquemment par immunofluorescence indirecte : dans une première réaction, on met en présence l'antigène et le sérum à titrer ; dans un second temps, on va ajouter un sérum anti-gamma-globulines humaines marquées à la fluoresceine. Si la première réaction antigène - anticorps se produit (si le sérum à tester contient des anticorps correspondant à l'antigène), le sérum marqué se fixe sur le complexe antigène - anticorps, permettant de visualiser la réaction. Cette technique d'immunofluorescence indirecte a été utilisée entre autre pour le diagnostic de la toxoplasmose, l'antigène étant alors représenté par des toxoplasmes figurés.

3) Une des difficultés de ce diagnostic réside dans le fait que les toxoplasmes présentent en lumière ultra-violette une fluorescence spontanée cytoplasmique. Lorsque cette réaction a été mise au point, la lecture consistait à apprécier la présence ou l'absence d'un liséré périphérique fluorescent à l'examen microscopique. Cette appréciation présentait quelques difficultés et, la détermination de la limite entre sérum positif et négatif n'était pas sans problème. L'utilisation du bleu d'Evans comme contre colorant, préconisée par AMBROISE - THOMAS, GARIN et RIGAUD, a grandement facilité la lecture (2). Avec cette technique, l'existence d'anticorps dans le sérum se traduit par la présence d'un liséré périphérique fluorescent alors que le corps du parasite est coloré en rouge par le bleu d'Evans. Si la réaction est négative, les parasites sont uniformément rouge sombre.

4) Cette réaction est très spécifique. Les anticorps mis en évidence sont semblables à ceux du test de lyse, par leur taux, leur date d'apparition, leur évolution. Le principal avantage de cette réaction est la possibilité d'utiliser des toxoplas-

mes tués, lyophilisés. Ceci a permis la commercialisation de l'antigène et, de ce fait, la généralisation de cette technique dans un grand nombre de laboratoires. L'utilisation d'un sérum étalon permet de standardiser la réaction et de donner un résultat chiffré en unités internationales.

5) La principale difficulté réside dans le caractère subjectif de la lecture. La fluorescence du liseré périphérique ne s'éteint pas totalement d'une dilution à l'autre mais, s'atténue progressivement. L'évaluation de la dernière dilution positive varie donc selon le lecteur. On tourne cette difficulté par l'utilisation du sérum étalon dans chaque série de lame. L'appréciation du taux du sérum se fait dans les mêmes conditions que pour le sérum à titrer, toujours par un observateur exercé.

6) Il est certain que, malgré toutes les précautions, une certaine marge d'imprécision reste inhérente à cette réaction.

C) Le Test de REMINGTON

1) Cette même technique d'immunofluorescence fût adaptée par REMINGTON, pour permettre la détection des anticorps Ig M (48). Ces globulines lourdes sont les premières à apparaître dans la réaction immunitaire. Elles sont ensuite relayées par l'apparition des Ig G. Leur présence dans un sérum témoigne donc d'une infection récente (3 à 5 mois). Cette connaissance est parfois précieuse pour situer la date de l'infection toxoplasmique au cours de la grossesse. Par ailleurs, ces globulines ne passent pas la barrière placentaire. Leur présence chez un nouveau-né permet donc d'affirmer qu'il y a eu contamination et infection de l'enfant in utéro.

2) Théoriquement, ce test est fort simple : il s'agit d'une réaction d'immunofluorescence indirecte dans laquelle le

conjugué anticorps est un sérum anti Ig M monospécifique.

3) En pratique, certaines difficultés en limitent l'emploi. La faible fluorescence du conjugué anti Ig M interdit l'utilisation du contre colorant et rend donc la lecture difficile. L'appréciation de la positivité demande un observateur très exercé. La monospécificité des conjugués anti Ig M du commerce n'est pas toujours certaine. Seuls les laboratoires fabriquant eux-mêmes leur conjugué, peuvent avoir une confiance absolue dans les réactifs.

D'autre part, la réaction elle-même peut être perturbée. S'il existe dans le sérum des Ig G en même temps que les Ig M, les premières se fixeront préférentiellement, inhibant la fixation des Ig M. La réaction apparaîtra alors faussement négative.

4) Malgré ces défauts, ce test possède une grande valeur entre les mains de biologistes en ayant la parfaite maîtrise. Il permet par la détection rapide des Ig M, un diagnostic précoce d'une toxoplasmose pendant la grossesse et à la naissance.

D) Agglutination directe

1) Une autre méthode d'apparition plus récente que l'immunofluorescence connaît un grand succès actuellement. C'est l'agglutination, mise au point par FULTON & TURCK en 1959 (25), que son extrême simplicité met à la portée de tout laboratoire, depuis la commercialisation de l'antigène (B.D. Mérieux) (11 - 12). Comme l'immunofluorescence, elle utilise un antigène formolé, ce qui a permis sa commercialisation.

2) Elle est, par ailleurs, d'une réalisation très rapide et très simple, utilisant un matériel réduit. Il suffit de mettre en présence dans des plaques de sérologie à fond conique la suspension de toxoplasmes et des dilutions croissantes de sérum. La réaction se lit après 12 heures de contact à la température du laboratoire.

3) S'il n'y a pas d'anticorps, les toxoplasmes sédimentent formant un point au fond de la cupule. Une réaction positive se manifeste par l'apparition d'un voile uniforme tapissant la cupule.

4) Cette réaction, outre sa simplicité, offre l'avantage de permettre un diagnostic précoce. En effet, les anticorps qui interviennent sont essentiellement des Ig M qui apparaissent les premiers. Les Ig G qui, théoriquement apparaissent 15 jours après les signes cliniques, sont parfois beaucoup plus tardifs (parfois 3 semaines à 1 mois). Au laboratoire, une dissociation entre les titres obtenus par les tests de lyse ou immunofluorescence et l'agglutination (celle-ci étant déjà élevée alors que le test de lyse est négatif ou bas) doit attirer l'attention et évoquer la possibilité d'une toxoplasmose débutante. Les anticorps agglutinants sont pratiquement contemporains ou suivent de très peu l'apparition des signes cliniques.

Agglutination après mercapto-éthanol

1) Cette réaction peut être utilisée pour détecter la présence des Ig M : celles-ci sont détruites par le 2 mercapto éthanol. On titre parallèlement le sérum avant et après traitement

au 2 mercapto éthanol. Une diminution du titre après traitement traduit la présence d'Ig M.

2) Les avantages de cette méthode sont cependant compromis par l'existence de facteurs contenus dans un grand nombre de sérums. Ces facteurs dits "anticorps naturels", préexistant à tout contact avec le parasite, apparaissent après le 3^e mois de la vie, ne sont pas protecteurs contre la toxoplasmose. Ils provoquent cependant l'agglutination de l'antigène et cela parfois à des taux assez élevés (1/16 - 1/32) superposables à ceux obtenus dans une toxoplasmose débutante ou pour une immunité résiduelle. Ces anticorps naturels sont des Ig M. Ils sont sensibles aux 2 mercapto éthanol. Le traitement des sérums par ce produit va donc provoquer la disparition des anticorps naturels et des Ig M apparus dans une infection débutante. La mise en évidence des Ig M spécifiques, témoins d'une infection à son début, par cette méthode, est donc assez aléatoire. Une technique d'absorption des agglutinines naturelles par les globules rouges de boeuf est en cours d'étude ; elle permettrait de différencier les deux types d'anticorps (4). Quoiqu'il en soit, la recherche de l'immunité par la réaction d'agglutination comporte obligatoirement le traitement du sérum au 2 mercapto éthanol et on ne doit prendre en considération que les anticorps qui persistent après traitement.

- Un autre inconvénient de cette méthode est son manque de standardisation. Il n'existe pas, comme pour l'immunofluorescence et les tests de lyses, un sérum étalon permettant d'exprimer les résultats en unités internationales. Il est donc impossible de comparer les chiffres obtenus ; plusieurs facteurs interviennent :

la manipulation, la qualité de l'antigène, etc...

3) Malgré ces critiques et, en prenant les précautions évidentes (traitement systématique des sérums, examen simultané de deux sérums successifs), l'agglutination reste une bonne technique d'appoint.

D'autres réactions sont utilisables pour le diagnostic de la toxoplasmose. Elles restent secondaires par leur manque de standardisation et l'absence d'antigènes commercialisés. Chaque laboratoire fabrique son antigène et, dans ces conditions, on conçoit aisément que les résultats ne puissent être comparés.

La réaction de fixation du complément est utilisée par quelques laboratoires qui fabriquent eux-mêmes leur antigène et qui ont une longue expérience de cette technique (35 - 51).

L'hémagglutination d'apparition plus récente est actuellement au stade expérimental. Selon les auteurs, elle est assez prometteuse mais, les résultats obtenus dépendent étroitement de l'antigène utilisé. Son avenir dépend évidemment de la standardisation des réactifs (23 - 53 - 57).

REACTION	NEGATIVE	POSITIVE
DYE - TEST		
IMMUNOFLUORESCENCE		
AGGLUTINATION		

LECTURE DES RESULTATS

$\frac{1}{2} - \frac{1}{3} = \frac{3}{6} - \frac{2}{6} = \frac{1}{6}$

- La première sera choisie parmi les méthodes de référence : toxoplasmyse et immunofluorescence indirecte. Ces deux méthodes ont l'avantage : d'avoir fait leurs preuves diagnostiques ; d'être exprimées en unités internationales ; permettant un langage commun entre les différents laboratoires. On peut concevoir d'utiliser uniquement l'une ou l'autre dans une étude épidémiologique.

- De plus, en aucun cas un seul sérum ne peut suffire à établir un diagnostic. Un second sérum examiné 3 semaines après le premier permettra, soit d'affirmer l'immunité par la stabilité des anticorps, soit d'assister à la montée des anticorps lors d'une toxoplasmose aigue.

COMMENT SONT UTILISEES CES METHODES AU CHU DE CAEN ?

Le Laboratoire du CHU de Caen a adopté, pour les diagnostics, deux des méthodes précitées.

1) l'immunofluorescence est employée avec un sérum étalon afin de rendre un résultat en unités internationales. La mise en évidence des Ig M en immunofluorescence par le test de REMINGTON a été essayé sur de nombreux sérums, puis abandonné car le manque de spécificité des conjugués fluorescents du commerce et les difficultés de lecture, le rendaient trop peu sûr.

2) le second test utilisé est l'agglutination associée au mercapto éthanol afin de détruire les Ig M. Une technique de différenciation entre Ig M et anticorps naturels est en cours d'essai.

- En dehors des diagnostics demandés pour un épisode infectieux évocateur, que nous laisserons ici volontairement de côté, les examens sont surtout pratiqués chez des femmes à titre prophylactique.

- La prophylaxie souhaitable serait la recherche systématique de l'immunité chez les fillettes de 14 à 15 ans. Ceci est évidemment du domaine de l'utopie. L'examen des femmes avant la grossesse, à l'examen prénuptial par exemple, est déjà d'un intérêt certain (41). Dans ces cas, l'examen d'un seul sérum suffit. Un test unique peut alors renseigner sur l'immunité. Si ce test est dans une zone de positivité limite (5 - 10 U.I), il pourra être contrôlé par une autre méthode.

- Dans les cas les plus fréquents, les femmes sont examinées en début de grossesse ; nous employons alors deux tests : l'immunofluorescence associée à l'agglutination avec mercapto éthanol. Ces deux tests réunis donnent, d'une part une sécurité supplémentaire, d'autre part des renseignements sur la présence possible d'Ig M dans le sérum. Quel que soit le résultat, un second prélèvement est demandé 3 semaines plus tard.

- Les femmes possédant des anticorps à un taux satisfaisant (plus de 10 U.I. et plus de 1/4 après mercapto éthanol) et stable, sont définitivement rassurées. Seul la stabilité des anticorps aux deux prélèvements permet d'affirmer une immunité ancienne.

- Les femmes ne possédant pas d'anticorps en sont averties. On établit alors une surveillance par des examens tous les deux mois, jusqu'à la fin de la grossesse. Par ailleurs, elles sont mises en garde par une notice explicative contre les dangers que présentent pour elles : les viandes mal cuites, les souillures telluriques (fruits et légumes mal lavés), les chats. En effet, une enquête effectuée à la maternité de l'Hôpital Saint-Antoine en 1972 par ROUX, DESMONTS (50), et une seconde plus récente à l'Hôpital Lariboisière par MORIA et LARIVIERE (40), ont montré l'efficacité de telles mesures prophylactiques, le nombre des séroconversions ayant diminué de façon significative à la suite de cette mise en garde.

Au CHU de Caen, nous surveillons un certain nombre de femmes dont l'immunité est douteuse (taux compris entre 5 et 10 U.I., 1/4 à l'agglutination après mercapto éthanol). Il est probable qu'en agissant ainsi, nous surveillons des femmes déjà immunisées ;

mais, nous pensons qu'il est préférable d'observer une prudence excessive plutôt que de rassurer à tort.

- En cas de séroconversion en cours de grossesse, le médecin traitant est aussitôt prévenu. La mise en route du traitement est immédiate. La spiramycine, dont l'inocuité pour le fœtus semble acquise, est administrée jusqu'à la fin de la grossesse à raison de 3g par jour en cure de un mois, séparées par des intervalles libres de 15 jours.

- A la naissance, l'enfant est soigneusement examiné sur le plan clinique, ophtalmologique et radiologique (radiographie du crâne).

- Un examen sérologique recherche le taux des anticorps. Malheureusement, celui-ci, même peu élevé, n'est pas significatif car, il est modifié par le traitement qu'a subi la mère (50). On pratique évidemment une recherche des Ig M par traitement au mercapto éthanol. A cet âge de la vie, les anticorps naturels n'existent pas et, par conséquent, la présence d'Ig M est absolument pathognomonique d'une toxoplasmose congénitale. Le traitement est alors mis en route immédiatement. Par contre, l'absence d'immunoglobulines lourdes ne permet absolument pas d'éliminer le diagnostic car, d'après DESMONTS, l'existence de formes congénitales sans Ig M semblent plus fréquentes que celles avec Ig M (50).

- Une inoculation de placenta à la souris doit être pratiquée.

Dans le cas d'absence d'Ig M, elle pourra permettre un diagnostic de certitude après un laps de temps de 3 semaines. A noter cependant que la négativité de cet examen n'exclut pas complètement une atteinte de l'enfant.

- On avait proposé une méthode qui, théoriquement, semblait satisfaisante : l'étude de la charge immunitaire qui, en un mois, permettait d'établir un diagnostic. En réalité, cette méthode est souvent incertaine du fait de la grande imprécision du dosage des immunoglobulines, à laquelle s'ajoute pour nous la relative imprécision des taux d'anticorps en immunofluorescence.
- Il faut reconnaître que, malgré la série de tests dont nous disposons, le diagnostic de la toxoplasmose congénitale est parfois difficile : il faudrait pour avoir une certitude, attendre l'évolution du taux des anticorps de l'enfant (diminution d'abord jusqu'au 3^e mois puis, ascension si l'enfant est atteint) et cela sans intervention thérapeutique qui modifie alors la synthèse des anticorps. La mise en traitement, lorsque le diagnostic est certain, serait alors bien tardive. C'est pourquoi, dans la majorité des cas, les pédiatres préfèrent instituer un traitement de couverture à la spiramycine. Le traitement est une sécurité pour l'avenir de l'enfant mais, gêne parfois le diagnostic.

OBSERVATIONS

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Grâce à la prophylaxie de la toxoplasmose mise en oeuvre au CHU de Caen depuis 1973, 13 cas de séroconversion ont pu être observés chez environ 1.300 femmes enceintes séronégatives.

OBSERVATION N° 1

SE. Marie-Sophie

Au cours de 3 contrôles effectués, en janvier, mars et mai, la sérologie est restée négative aux taux : I.F. $\pm$ 5 U.I et Agg. 1/8.

Le 17 Juillet 74 : I.F. 160 U.I. Agg 1/32 après M.E. 1/8
La mère est traitée jusqu'à l'accouchement.

Le 30 Juillet 74 : I.F. 640 U.I. Agg 1/64

SE. Thomas né le 8 Août 74 est cliniquement sain

La sérologie effectuée sur le sang du cordon montrait :
I.F. 320 U.I. Agg $\pm$ 1/16 après M.E. moins de 1/4 et une
C.I. à 37 600 U.I.

La présence d'Ig M signe l'atteinte de l'enfant qui est mis sous traitement.

Un nouveau contrôle effectué 5 jours plus tard montrait des taux identiques. 5 semaines plus tard, la sérologie était inchangée : I.F. 320 U.I. Agg 1/16 et une C.I. 45 700 U.I.

OBSERVATION N° 2

RA. Danielle

Une première sérologie effectuée au 3^e mois de grossesse montrait :

Le 12 Février 75 : une I.F. à $\pm$ 10 U.I. l'Agg $\pm$ 1/128
après M.E. 1/8

6 Mars 75 : une I.F. 320 U.I. Agg. 1/64 M.E. 1/8
Les parents, mis au courant de ces résultats, demandent une interruption de grossesse.

R.A. (Foetus)

La sérologie du cordon montrait :

Le 26 Mars 75 : I.F. 40 U.I. Agg 1/32 après M.E. 1/8

L'agglutination sur le sang du cordon montre une diminution du taux des anticorps après mercapto éthanol ; donc la présence probable d'Ig M.

Le placenta a été inoculé à 3 souris. Leurs sérologies effectuées le 14 Avril et 14 Mai restèrent négatives mais, le fragment placentaire fourni était extrêmement réduit.

OBSERVATION N° 3

HU. Françoise

Une première sérologie effectuée au cours du 6^e mois montrait : I.F. moins de 5 U.I. Agg. 1/8 après M.E. moins de 1/4

1 mois plus tard, le 26 Mars, à 7 mois ½ de grossesse :

I.F. 10 U.I. Agg. 1/32 après M.E. moins de 1/4

Mise sous traitement jusqu'à la fin de la grossesse.

Le 3 Avril 75 : I.F. $\pm$ 40 U.I. Agg. 1/32

HU. Sylvain né le 2 Mai 75 est cliniquement sain

Sur le sang du cordon : I.F. 80 U.I. Agg. 1/16 après M.E. 1/8.

Le mercapto éthanol met en évidence des Ig M (encore qu'une différence d'une dilution ne soit pas probante).

Le placenta est inoculé à 4 souris. 3 semaines plus tard, les 4 souris ont fait leur séroconversion, démontrant nettement la contamination.

Un nouveau contrôle à 2 mois ½ chez l'enfant montrait une I.F. à 160 U.I. Agg. 1/32 stable après M.E.

OBSERVATION N° 4

BO. Marie-Josèphe

3 Sérologies effectuées au 2è, 3è et 5è mois de grossesse montraient : I.F. $\pm$ 5 U.I. Agg. 1/16

Par contre, le 16 Mai 75 ; au 7ème mois :

I.F. 20 U.I. Agg. 1/32 après M.E. moins de 1/4

La mise en route du traitement est immédiate et maintenue jusqu'à l'accouchement.

Deux mois plus tard, la sérologie était inchangée mais, le 28 Juillet, le taux après M.E. monte à 1/16.

BO. Damien né le 31 Juillet 75 est cliniquement sain

Au cordon I.F. $\pm$ 10 U.I. Agg. 1/8 après M.E moins de 1/4

La présence d'Ig M prouve l'atteinte de l'enfant.

Le placenta fut inoculé à 7 souris. Leurs sérologies du 21 Août et 11 Septembre restèrent négatives.

OBSERVATION N° 5

VE. Chantal

Jusqu'au 26 Septembre : 3 sérologies restèrent négatives

I.F. $\pm$ 4 U.I. Agg. 1/4

Le 4 Décembre, à 7 mois $\frac{1}{2}$ de grossesse :

I.F. 40 U.I. Agg. 1/32 après M.E. moins de 1/4

Le traitement est institué jusqu'à la fin de la grossesse.

Un nouveau contrôle fin Janvier montre un taux de 1/32 et, après M.E. à $\pm$ 1/4

VE. Dimitri né le 19 Janvier 74 est cliniquement sain

A la naissance : I.F. 40 U.I. Agg. 1/4 et une
C.I. 4 450 U.I./g Ig G.

Le taux très bas de l'agglutination ne permet pas une recherche
des Ig M par le mercapto éthanol.

A 4 mois : I.F. 40 U.I. Agg. 1/16 C.I. 8 000 U.I.

L'évolution de la charge immunitaire ne nous permet pas de préciser le diagnostic.

A 6 mois : I.F. 160 U.I. Agg. 1/16 C.I. 23 000 U.I.

L'ascension des anticorps nous permet d'affirmer la contamination.

Le 16 Septembre à 8 mois : I.F. 160 U.I. Agg. 1/64 C.I. 53 000 U.I.

Après 1 mois ½ de traitement : I.F. 160 U.I. Agg. 1/64 C.I. 35 000 U.I.

Un nouveau contrôle le 1 Février 75

I.F. 80 U.I. Agg. 1/16 après M.E. 1/8

OBSERVATION N° 6

MA. Françoise

Une 1ère sérologie négative en mars 73 :

I.F. moins de 5 U.I. Agg. 1/8

Le 1 Octobre 73 montre : I.F. 20 U.I. Agg. 1/32 après M.E. 1/4

Nous sommes au 5è mois de grossesse. La mère est mise au traitement jusqu'à l'accouchement.

1 mois plus tard : I.F. 320 U.I. Agg. 1/64 M.E. 1/8

taux identiques en Décembre 73.

A l'accouchement : I.F. 40 U.I. Agg. 1/4

MA. Jérôme né le 20 Janvier 74 est cliniquement sain

Au cordon : I.F. 20 U.I. Agg. 1/4

Taux identique à 1 mois avec une C.I à 2 352 U.I.

Nous revoyons l'enfant au 5è mois : I.F. 160 U.I. Agg 1/128

C.I. 23 000 U.I.

L'atteinte de l'enfant est prouvée par la montée des anticorps. Un nouveau contrôle au 10è mois montre des taux identiques.

OBSERVATION N° 7

OZ. Mauricette

Au 3è et 6è mois : moins de 5 U.I. Agg. 1/8

Au 8è mois, le 6.5.1975 : 40 U.I. Agg. 1/256

La mère est traitée jusqu'à la fin de la grossesse.

A la naissance, le 13 Juin 75 : 80 U.I. Agg. 1/128 - après

M.E. moins de 1/4

OZ. Hugues né le 13 Juin 75 est cliniquement sain.

A la naissance : I.F. 80 U.I. Agg. 1/8 - M.E. 1/8

Le placenta est inoculé à 4 souris : 2 meurent immédiatement, les deux autres restent séronégatives.

A 2 mois : I.F. 40 U.I. Agg. moins de 1/4

A 4 mois ½ : I.F. 20 U.I. Agg. moins de 1/4

OBSERVATION N° 8

MA. Idelette

Séronégative jusqu'en avril 1975 (7è mois)

Le 9 Avril, au 7è mois : I.F. 80 U.I.

Mise au traitement jusqu'à l'accouchement.

A 8 mois : I.F. 80 U.I. Agg. 1/32

A la naissance : I.F. Agg. 1/64 - après M.E. 1/16

MA. ... né le 10.6.75 est apparemment sain.

I.F. 80 U.I. Agg. 1/8 Après M.E. 1/8

A 1 mois ½ I.F. 40 U.I. Agg. 1/4 après M.E. 1/4

A 3 mois I.F. 20 U.I. Agg. moins de 1/4

A 5 mois I.F. 7 10 U.I. Agg. moins de 1/4

L'inoculation du placenta à 4 souris est restée négative.

OBSERVATION N° 9

LA. Nicole

En Juin puis Juillet 74 : I.F. 7 5 U.I. Agg. 1/4

le 18 Septembre : I.F. 7 5 U.I. Agg. 1/128 après
mercapto moins de 1/4.

Quinze jours plus tard : I.F. 7 5 U.I. Agg. 1/256 après
mercapto moins de 1/4.

La mère est mise au traitement.

Le 19 Octobre : I.F. 20 U.I. Agg. 1/256 après
mercapto 1/64.

LA. Arnaud né le 21 Décembre 74.

A la naissance : I.F. 10 U.I. Agg. 1/8 stable après
mercapto C.I. 909 U.I.

A 2 mois : I.F. 5 U.I. Agg. 1/4 C.I. 1 250 U.I.

A 8 mois ½ : absence d'anticorps.

OBSERVATION N° 10

CH. Monique

La première sérologie faite au 4è mois de grossesse
montrait : Le 3 Mai 75 : I.F. 40 U.I. Agg. 1/64

Un contrôle 3 semaines après montrait :

I.F. 160 U.I. Agg. 1/512 et après M.E. 1/16

Le traitement a été entrepris immédiatement.

Le 24 Juillet 75, après 2 mois de traitement :

I.F. 160 U.I. Agg. 1/256 après M.E. $\pm$ 1/32

A l'accouchement : I.F. 80 U.I. Agg. 1/128 après M.E. 1/16

CH. Antoine né le 9.10.75 est cliniquement sain.

Sur le sang du cordon : I.F. 40 U.I. Agg. 1/32

stable après M.E.

Le placenta a été inoculé à 5 souris qui sont mortes dans les heures ayant suivi l'inoculation.

OBSERVATION N° 11

GA. Michèle

Une sérologie pratiquée au 3^e et 4^e mois était négative :
I.F. moins de 5 U.I.

Le 13 Avril 75, à 4 mois $\frac{1}{2}$ de grossesse :

I.F. 80 U.I. Agg. 1/256

La mère est mise au traitement.

GA. Gael né le 8 Septembre 75 est apparemment sain.

Au cordon : I.F. 40 U.I. Agg. 1/8 stable après M.E.

L'inoculation n'a pu être pratiquée car le placenta n'a pas été prélevé. Il faut donc attendre l'évolution pour connaître le diagnostic.

OBSERVATION N° 12

DU. ...

Au 2^e mois de grossesse, le sérodiagnostic est négatif.

Un nouveau contrôle effectué au 7^e mois montre : un sérodiagnostic positif au 1/2560.

Le traitement est alors institué.

DU. Philippe né le 3 Juin 74 est cliniquement sain.

Sur le sang du cordon, la sérologie effectuée pour cet enfant à Caen est de :

I.F. 640 U.I. Agg. 1/16 stable après M.E. et une C.I. à 85 300 U.I.

A 1 mois : I.F. 320 U.I. Agg. 1/8 et une C.I. à 53 000 U.I.

A 3 mois : I.F. 40 U.I. Agg. $\pm$ 1/4 et une C.I. à 40.000 U.I.

Le taux des anticorps décroît, mais après le 3^e mois, l'enfant n'a pas été revu.

OBSERVATION N° 13

LE. Marie-José

Le 27 Avril, à 1 mois $\frac{1}{2}$: I.F. 640 U.I. Agg. 1/64
après M.E. 1/64

1 mois après, les taux sont identiques et stables après M.E.

Le taux ayant atteint son maximum, la contamination est donc relativement ancienne, datant d'au moins 1 mois, certainement davantage. Un traitement est malgré tout institué.

6 mois $\frac{1}{2}$: I.F. 80 U.I. Agg. 1/64 M.E. 1/32

Le 4 Décembre 74 : I.F. 40 U.I. Agg. $\pm$ 1/64 après M.E. $\pm$ 1/32.

LE. Virginie née le 4 Décembre 74 est cliniquement saine.

Sur le sang du cordon : I.F. 80 U.I. Agg. 1/32 après M.E. 1/32 C.I. 9 411 U.I.

A 3 mois $\frac{1}{2}$: I.F. 5 U.I. Agg. 1/8 M.E. 1/4
C.I. 1 250 U.I.

CAS N°	DATE SEROCONVERSION	AC MATERNELS A NAISSANCE	AC ENFANT A NAISSANCE	Ig M	INOCULATION SOURIS	EVOLUTION AC	CONCLUSION
1-SE.Marie Sophie	7½ mois	640 UI 1/64	320 UI 1/16	+	NON FAIT		Ig M
2-RA.Danielle	3	320 1/64	40 1/32	+	000		Ig M
3-HU.Françoise	7½	40 1/32	80 1/16	±	++++		SOURIS
4-BO.Marie Joséphe	7	20 1/32	10 1/8	+	0000000		IgM
5-VE.Chantal	7½	40 1/32	40 1/4	NON FAIT	NON FAIT	↗	EVOLUTION
6-MA.Françoise	5	40 1/4	20 1/4	"	NON FAIT	↗	EVOLUTION
7-OZ.Mauricette	8	80 1/128	80 1/8	0	00 //		
8-MA.Idellette	7	80 1/64	80 1/8	0	0000		
9-LA.Nicole	6½	20 1/256	10 1/8	0	NON FAIT		
10-CH.Monique	4	160 1/256	40 1/32	0	h////		
11-GA.Michèle	4	80 1/256	40 1/8	0			
12-DU.	avant 7 mois		640 1/16	0	NON FAIT		
13-LE.Marie José	avant grossesse conception ?	40 1/64	80 1/32	0	NON FAIT		enfant non atteint

TABLEAU RECAPITULATIF

COMMENTAIRE DES OBSERVATIONS

Dans les quatre premières observations, le diagnostic de toxoplasmose congénitale a pu être fait dès la naissance.

Dans les 3 autres cas, les enfants étaient clinique-
ment sains mais, le laboratoire a permis de démontrer qu'ils
présentaient une atteinte latente. Les enfants ont pu être trai-
tés immédiatement, évitant ainsi les conséquences tardives des
toxoplasmoses congénitales. On sait, en effet, que les lésions
occasionnées par le parasite ne sont pas cicatrisées de façon
définitive et que, selon la phrase de DESMONTS (50) "La toxoplas-
mose évolue après la naissance".

Dans les observations n° 5 et 6, seule une surveillance prolongée du taux des anticorps a permis d'établir un diagnostic. Celui-ci fut tardif, au 5è mois pour l'un des enfants, au 6è mois pour l'autre.

L'étude comparative des charges immunitaires a été assez décevante. Pour l'observation n° 5 par exemple, dans laquelle l'enfant a été revu à peu près régulièrement, cette charge immunitaire a montré des variations peu significatives : 4 000, 8 000 U.I./g Ig G. L'augmentation n'a été probante que lorsque les anticorps eux-mêmes ont présenté une ascension évidente. Une vérification effectuée par le Docteur LANIECE, sur la précision que l'on pouvait attendre du dosage des immunoglobulines, a démontré que des différences de 2 ou 3g/l sont courantes pour un même sérum, d'un dosage à un autre. Cette marge d'erreur sans importance ordinairement, rend inutilisables les comparaisons de charge immunitaire (rapport du taux d'anticorps sérique sur la quantité en grammes d'immunoglobulines G).

U.I./litre sérum

Ig G/litre sérum

Nous avons donc, à la suite de ces constatations, abandonné cet examen. Quant à l'enfant MA. Jérôme, il n'a pas été revu entre le 2^e et le 5^e mois. C'est seulement à cet âge que l'ascension des anticorps (et de la charge immunitaire) ont démontré l'atteinte de l'enfant.

D'autre part, dans ces 2 cas, si l'origine congénitale de l'infection est probable, on peut quand même évoquer la possibilité d'une infection post natale. Cette infection est rendue possible par l'introduction d'une alimentation carnée, précoce actuellement chez l'enfant.

DESMONTS & COUVREUR ont montré qu'il existait 3 % d'enfants à sérologie positive pendant la première année ; parmi

lesquels seulement 0,3 à 0,4 % seraient d'origine congénitale. Il y aurait donc plus de 2 % d'enfants qui contracteraient la toxoplasmosé au cours de leur première année. Cette possibilité doit donc être évoquée dans le cas de ces 2 enfants.

Les observations n° 7 et 8 sont similaires. Les mères ont fait une séroconversion tardive (7 à 8 mois) et ont été traitées le plus rapidement possible.

A la naissance, les enfants étaient indemnes de lésions apparentes. Les examens pratiqués au laboratoire n'ont pas permis de faire un diagnostic immédiat. Le taux des anticorps était peu élevé, mais on sait que lorsqu'il y a eu traitement de la mère, ceci n'est pas incompatible avec une atteinte de l'enfant.

Le sérum des enfants ne contenait pas d'Ig M et, l'incubation du placenta aux souris a été négative. Les faits sont rassurants mais ne permettent pas d'éliminer totalement l'éventualité d'une toxoplasmosé congénitale.

Depuis la naissance, les taux sériques décroissent régulièrement et, actuellement, ils ont atteints des valeurs très faibles : I.F. 10 U.I. Agg. moins de 1/4 pour l'un ,

I.F. 20 U.I. Agg. moins de 1/4 pour l'autre.

Les enfants ont maintenant 5 mois et sont cliniquement exempts d'atteinte toxoplasmique. Il semble probable qu'ils n'ont pas été contaminés in utéro cependant, il faut attendre encore 2 mois au moins pour rassurer définitivement les parents. En effet les taux très bas des anticorps peuvent être la conséquence du traitement administré depuis la naissance.

Dans l'observation n° 9, il s'agit donc d'une séro-conversion aux environs du 7^e mois, l'immunofluorescence étant restée à un taux très faible pendant 1 mois alors que l'agglutination et le test au mercapto éthanol étaient significatifs.

L'enfant était cliniquement sain, ne présentant pas d'Ig M spécifique. Il a donc été nécessaire de suivre l'évolution du taux des anticorps pour affirmer à l'âge de 8 mois $\frac{1}{2}$ que l'enfant était indemne. Le taux très faible des anticorps à la naissance n'était pas en faveur d'une contamination de l'enfant ; mais, la mère ayant reçu un traitement dès que l'infection toxoplasmique a été certaine, ce taux ne suffisait pas à lui seul pour écarter la possibilité d'une atteinte.

Les observations n° 10 et 11 sont des cas récents. Les deux enfants étaient cliniquement sains, l'examen du sang du cordon n'a pas montré d'Ig M.

L'inoculation du placenta aurait donc été, dans ces deux cas, d'un intérêt capital. Pour le cas n° 10, l'inoculation a provoqué la mort foudroyante des souris dans les minutes qui ont suivi l'injection. Nous avons émis l'hypothèse que cela était consécutif à un défaut de conservation, sans bien entendu pouvoir le prouver. Le second placenta a été éliminé par le service de la maternité.

Nous insistons à nouveau sur l'intérêt de cet examen qui, selon DESMONTS, permet de montrer 89 % des atteintes de l'enfant. Le prélèvement est un geste simple à faire par l'obstétricien. Il suffit de placer le placenta à + 4° sans le formoler.

Dans ces conditions, l'isolement est encore possible après une conservation de plusieurs jours.

En l'absence de cet examen, nous serons donc dans l'obligation d'attendre l'évolution des anticorps avant de porter un diagnostic définitif.

En ce qui concerne l'observation n° 12, nous sommes restés dans l'ignorance de l'évolution finale. L'enfant n'a pu être suivi au-delà du 3^e mois. Le fait est d'autant plus regrettable qu'une surveillance prolongée de l'enfant s'imposait. En effet, le diagnostic de l'infection maternelle s'est fait alors que le taux d'anticorps était déjà élevé, ne permettant pas de préciser la date de la contamination. Le traitement a donc été institué tardivement. A la naissance, l'enfant ne présentait pas d'Ig M spécifiques mais, le taux élevé des anticorps était extrêmement inquiétant. En effet, selon DESMONTS, lorsque le taux de l'enfant dépasse 600 U.I., l'enfant est souvent atteint (14).

Nous espérons que cet enfant a continué à être traité bien que ses parents aient négligé de poursuivre la surveillance sérologique.

L'observation n° 13 a été considérée et traitée comme une toxoplasmose potentielle. Cependant, le taux déjà élevé, l'absence d'Ig M dès le premier examen, alors que la grossesse ne date que d'un mois $\frac{1}{2}$, permettent de situer l'infection à une date antérieure à la conception, ceci avec une très forte probabilité. Nous avons donc rassuré la mère tout en donnant un traitement de sécurité. En effet, si l'évolution normale de la courbe des anticorps conduit à exclure la possibilité de la contamination pendant

la période dangereuse de la grossesse (à partir de 2 mois). Il faut compter avec les exceptions possibles : toxoplasmose sans Ig M, ou Ig M disparaissant très rapidement, ascension plus rapide des Ig G titrés en I.F.

D'autre part, le traitement nous met à couvert vis-à-vis d'une malformation d'autre origine, toujours possible. La mère pourrait alors, malgré nos dénégations, l'attribuer à la toxoplasmose et nous reprocher de n'avoir pas traité. Le traitement était donc préférable à beaucoup de titres et, il a été donné jusqu'à la fin de la grossesse.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

1) Sur les risques de contamination des femmes enceintes séronégatives.

Au cours de 3 années de diagnostic de toxoplasmose, nous avons été amenés à surveiller 1 300 femmes, dont l'immunité était nulle ou incertaine. Parmi ces femmes, 13 ont vu apparaître au cours de leur grossesse, des anticorps signant une atteinte toxoplasmique, inapparente dans pratiquement tous les cas. Le risque de voir apparaître des anticorps spécifiques, a donc été chez ces femmes séronégatives de 1 % ; ce qui s'écarte significativement du risque théorique que nous avons pris comme référence : 5 % (18).

- Nous nous attendions à une différence dans ce sens, du fait de l'excès de population féminine que nous surveillons. Nous avons vu précédemment que nous préférons suivre un plus grand nombre de gestantes plutôt que de les rassurer à tort ; si bien que nous surveillons comme négatives les femmes ayant des taux compris entre 5 et 10 U.I. : attitude sage en immunofluorescence. DESMONTS & COUVREUR (18) donnent 5 % (39 à 63 pour 1 000) avec le test de lyse pour lequel, rappelons le, la limite entre un sérum contenant ou ne contenant pas d'anticorps peut être déterminée avec précision.

- D'autre part, depuis 1969, grâce à la découverte du cycle sexué du toxoplasme, la prophylaxie hygiéno-diététique a fait des progrès. Nous avons tout lieu de penser que celle-ci a provoqué une diminution des séroconversions en cours de grossesse. Ce que semble prouver deux expériences :

- L'une en 1972 à l'Hôpital SAINT-ANTOINE, où 549 femmes séronégatives ont été suivies : 7 d'entre elles ont fait une séroconversion soit 1,27 % (chiffre comparable au nôtre). Mais, les auteurs notent que ces 7 cas se situent au cours du premier semestre de l'année 72, alors qu'ils ne relèvent aucun cas au cours du deuxième semestre, période à laquelle ils ont institué une prophylaxie hygiéno-diététique (50).

- Dans la seconde expérience effectuée à l'Hôpital LARIBOISIÈRE en 73 - 74 pendant 6 mois, les auteurs ont eu 2 séroconversions dès le premier examen prénatal et sur les 44 femmes non immunisées, ils n'ont pas noté d'apparition d'anticorps spécifiques en leur donnant les conseils suivants : "s'abstenir de manger de la viande de mouton sous quelque forme que ce soit ; les autres viandes peuvent être consommées à condition d'être bien cuites. Sont recommandées les viandes blanches, les viandes bouillies ou les volailles. Les fruits et les légumes consommés crus doivent être soigneusement lavés. Eviter tout contact avec les chats" (40).

- Les mesures hygiéno-diététiques semblent dans ces deux expériences, avoir entraîné une diminution appréciable des séroconversions chez les femmes enceintes non immunisées. Aussi, en nous inspirant de cet exemple, nous avons entrepris d'envoyer aux gestantes dont la sérologie est négative, en même temps que les résultats de leurs examens, une circulaire énumérant les mesures à prendre.

2) Sur les atteintes congénitales.

Outre le faible pourcentage de séroconversions parmi les femmes que nous avons surveillées, nous avons été frappés par le fait que nous n'avons vu apparaître, parmi nos 13 cas de séroconversion, aucune toxoplasmose congénitale patente. Ceci est très satisfaisant car, nous pensons pouvoir attribuer cet heureux résultat à l'efficacité du traitement établi dans les plus brefs délais et poursuivi jusqu'à la fin de la grossesse.

Si tous les enfants étaient cliniquement indemnes, nous avons été surpris, par contre, par le nombre des toxoplasmoses sérologiques. En effet, sur 13 Séroconversions, nous nous trouvons devant 4 toxoplasmoses congénitales latentes certaines et 2 dont l'origine congénitale a une très forte probabilité : soit au moins 45 % d'enfants atteints. Parmi les 7 autres cas, 2 enfants sont certainement indemnes mais, pour l'un d'entre eux (obs. n° 13), la contamination est antérieure à la grossesse. Chez 2 autres (obs. n° 7 et 8), l'évolution et le taux des anticorps au 5^e mois semblent montrer que les enfants n'ont pas été atteints mais, nous n'en avons pas encore la certitude. Parmi les 3 observations restantes, nous avons de fortes chances pour que l'un des enfants au moins (obs. n° 12) soit atteint.

- Nous ne pouvons pas, bien entendu, sur un si petit nombre, donner des valeurs statistiques. Cependant, nous nous trouvons à des chiffres nettement supérieurs à ceux donnés par DESMONTS & COUVREUR en 1969 : 52 % d'atteintes congénitales chez les enfants des femmes non traitées et, 22 % lorsqu'il y avait eu traitement.

En fait, les résultats obtenus (la moitié au moins d'enfants atteints après contamination de la mère) se rapprochent sensiblement de ceux obtenus par ces auteurs en l'absence de tout traitement. Il est généralement admis que le toxoplasme passe le placenta une fois sur deux au cours de la toxoplasmose pendant la grossesse. Nos résultats, alors que toutes les patientes ont reçu un traitement, sont très proches de ceux qu'on aurait pu obtenir en l'absence de toute thérapeutique. Même si nos examens ont porté sur un trop petit nombre de cas pour permettre de donner un résultat statistique, nous nous trouvons à un taux nettement supérieur aux 22 % obtenus par DESMONTS & COUVREUR chez les femmes traitées.

1) Cette divergence s'explique nettement si l'on examine les critères adoptés par ces auteurs (18) : ils ne considèrent, comme pouvant être atteints, que les enfants dont le taux d'anticorps à la naissance est supérieur ou égal au 1/1000 (c'est-à-dire voisin de 200 à 300 U.I.). Si cette base d'étude est valable en l'absence de tout traitement, il semble bien que lorsque la mère a été traitée, le taux des anticorps au cordon ne soit plus du tout significatif.

- C'est ainsi que, parmi nos 13 observations, 2 seulement ont des taux dépassant 300 U.I. : dans l'une (n° 1), l'enfant à 320 UI et, la présence d'Ig M démontre la réalité de l'infection ; dans l'autre (n° 12), le taux des anticorps était à 640 U.I, nous n'avons pu savoir si la contamination avait eu lieu.

En dehors du cas n° 1, répondant au critère proposé par DESMONTS & COUVREUR, nous avons cinq autres enfants qui, d'une

manière ou d'une autre, ont fait la preuve de leur contamination et dont le taux d'anticorps à la naissance était inférieur à 100 U.

2) Le traitement de la mère, institué de façon précoce (avant la valeur maximum des anticorps fluorescents), agit sur le taux de ceux-ci s'il n'empêche pas le passage du parasite. Le chiffre obtenu ne peut donc permettre de juger de son efficacité.

En effet, quelle que soit la rapidité de mise en route du traitement, celle ci se fait toujours avec un certain retard. D'une part la surveillance tous les deux mois laisse malgré tout place à une certaine marge d'insécurité ; peut-être faudrait-il rapprocher les examens. D'autre part, le diagnostic ne se fait qu'au moment de l'ascension des anticorps maternels. Cette montée des anticorps a toujours un certain décalage sur la phase parasitémique de la maladie. En effet, des expériences sur des volontaires ont montré qu'un délai de 15 jours s'écoulait entre l'inoculation et l'apparition des premiers anticorps et qu'un nouveau délai de 15 jours était nécessaire pour que le taux des anticorps atteigne son taux le plus élevé (27). Notre expérience personnelle nous a montré que cette période ascensionnelle était parfois beaucoup plus longue. Or, c'est à cette phase parasitémique que se fait le passage placentaire et la contamination du fœtus. Il est donc logique de penser que le traitement, si précoce soit-il, ne peut empêcher le parasite de passer le placenta ; par contre, il interviendra en empêchant la constitution des lésions en limitant le développement du toxoplasme et, par la même, en atténuant la montée des anticorps. Ceci expliquerait le fait que nous avons un

nombre impressionnant de toxoplasmoses congénitales sérologiques mais pas une seule forme patente.

Enfin, ceci démontrerait, s'il en était besoin, l'utilité du traitement et surtout du traitement précoce. En effet, ce traitement doit intervenir avant que le toxoplasme ait constitué des kystes dans les tissus foetaux, puisque cette forme sera bien moins sensible, voire même inaccessible à la Spiramycine. Celle-ci n'aura plus pour effet que de limiter l'extension des kystes mais sera inefficace sur les lésions déjà constituées.

CONCLUSION

-:-:-:-:-

A la suite de la surveillance établie de 1972 à 1975 chez environ 1.300 femmes non immunisées contre la toxoplasmose, 13 cas de séroconversions au cours de la grossesse ont été observés.

Après un rappel historique, épidémiologique et une revue rapide des principales méthodes diagnostiques, les résultats obtenus par cette prophylaxie ont été étudiés et commentés.

1) La diminution du nombre de séroconversions par les mesures hygiéno-diététiques a montré leur efficacité.

2) Il est évident que le laboratoire joue un rôle important dans le dépistage précoce de la toxoplasmose chez la femme enceinte : dépister tôt pour traiter tôt.

Bien que notre étude ait porté sur un nombre trop limité de cas pour conclure, il semble que ce traitement précoce diminue les formes congénitales patentées.

Il serait donc souhaitable que, dans l'examen sérologique prénuptial classique, soit inclu une recherche d'anticorps toxoplasmiques permettant ainsi à toute femme de connaître sa sérologie avant de débiter une grossesse.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - AMBROISE - THOMAS (Pierre). - L'immunofluorescence aux anti-IgM marquées dans le diagnostic précoce de la toxoplasmose acquise ou congénitale. Bilan de 24.000 examens. - Colloque de Lyon, 1975, pp. 131 - 139 . Bibliogr. (10 réf.).
- 2 - AMBROISE - THOMAS (P). GARIN (J.P.). RIGAUD (A). - Amélioration de la technique d'immunofluorescence par l'emploi de contre-colorants. Applications aux toxoplasmes. - La Presse Médicale, 1966, 74 , pp. 2215 - 2216.
- 3 - BAMATTER (F). - "Toxoplasmose et grossesse". Revue de Médecine, 1971, 2, pp. 463 - 472.
- 4 - BAUFINE - DUCROCQ (H). - Les anticorps naturels dans le sérodiagnostic de la toxoplasmose par agglutination directe. Colloque de Lyon, 1975, pp. 65 - 66.
- 5 - BENTEGEAT (J). BOISSEAU (M). COURNUAUD (M). de "et collab." Dépistage de l'infestation toxoplasmique au cours de la grossesse et essai de prévention thérapeutique (à propos de 8898 femmes). - Revue Française Gynécologie, 1970, 65, ½, pp. 23 - 27. Bibliogr. (12 réf.).
- 6 - CAPRON (A). VERNE (A). WATTRE (P). "et collab." - La toxoplasmose en milieu obstétrical. - Lille Médical, 1974, 19, 6, pp. 646 - 650.

- 7 - COUVREUR (J). - "Diagnostic sérologique actuel de la toxoplasmosse. Le test de Remington". - Gazette Médicale de France, 1975, 82, 4, pp. 377 - 380. Bibliogr. (4 Réf.).
- 8 - COUVREUR (J). - "Epidémiologie de la toxoplasmosse congénitale et transmission de la maladie au fœtus". - Revue de Médecine, 1971, 8, p. 411.
- 9 - COUVREUR (J). DESMONTS (G). - Epidémiologie de la toxoplasmosse. - Revue Médicale de la Suisse Romande, 1974, 94, 4, pp. 261 - 269. Bibliogr. (9 réf.).
- 10 - COUVREUR (J). DESMONTS (G). DAUM (S). "et collab." - Toxoplasmosse congénitale : dépister pour prévenir. - Le Concours Médical, 1971, 93, 17, pp. 3083 - 3090. Bibliogr. (4 réf.).
- 11 - COUZINEAU (P). - La réaction d'agglutination dans le diagnostic sérologique de la toxoplasmosse. - Colloque de Lyon^o, 1975, pp. 61 - 63.
- 12 - COUZINEAU (P). BAUFINE-DUCROCQ (H). PELOUX (Y). "et collab". - Le sérodiagnostic de la toxoplasmosse par agglutination directe. - La Nouvelle Presse Médicale, 1973, 2, 23, pp. 1604 - 1606. Bibliogr. (8 réf.).
- 13 - DESBOIS (J.C). - "Toxoplasmosse ". - Vie Médicale, 1975, 56, 10, pp. 843 - 851.
- 14 - DESMONTS (G). - Diagnostic biologique de la toxoplasmosse humaine. - Le Pharmacien Biologiste, 1969, 6, 59, pp. 43 - 52.

- 15 - DESMONTS (G). - La toxoplasmose. - Encyclop. Méd. Chir.
(Maladies infectieuses). - 8098 A 10.
- 16 - DESMONTS (G). - Une découverte importante : le cycle naturel
du toxoplasme. - La Presse Médicale, 1971, 79, 11,
pp. 470 - 474. Bibliogr. (15 réf.).
- 17 - DESMONTS (G). BAUFINE-DUCROCQ (H). COUZINEAU (P). "et collab".
Anticorps toxoplasmiques naturels. - La Nouvelle Presse
Médicale, 1974, 3, 24, pp. 1547 - 1549.
- 18 - DESMONTS (G). COUVREUR (J). - Etude prospective de la toxo-
plasmose maternelle. Colloque de Lyon^{oo}, 1969.
- 19 - DESMONTS (G). COUVREUR (J). - L'isolement du parasite dans la
toxoplasmose congénitale : intérêt pratique et théorique.
Arch. Franç. Péd., 1974, 31, pp. 157 - 166. Bibliogr.
(16 réf.).
- 20 - DESMONTS (G). COUVREUR (J). ALISON (F). "et collab". - Etude.
épidémiologique de la toxoplasmose. - Rev. Franç. et.
Clin. Biol., 1965, 10, 952.
- 21 - DESMONTS (G). NIEL (G). GENTILINI (M). "et collab". - Standar-
disation du sérodiagnostic de la toxoplasmose. - La Nou-
velle Presse Médicale, 1973, 2, 23, pp. 1601 - 1603.
Bibliogr. (3 réf.).
- 22 - DOBY (J.M). - Contribution à l'étude expérimentale de la toxo-
plasmose. - Thèse de Pharmacie, Lille, 1951.
- 23 - ETCHARRY (G). ETCHARRY-LAPEYRE(F). TRIBOULEY (J). "et collab". -
Intérêt d'une réaction d'hémagglutination passive pour le

- diagnostic de la toxoplasmose. - Ann. Biol. Clin., 1973, 31, pp. 439 - 446. Bibliogr. (16 réf.).
- 24 - FRANCOIS (J). - La toxoplasmose et ses manifestations oculaires. - Paris. Masson, 1963, 613 p.
- 25 - FULTON (J.D). TURCK (J.L). - Direct agglutination test for toxoplasma gondii. - Lancet, 1959, 2, pp. 1068 - 1069.
- 26 - GARIN (J.P). DESPEIGNES (J). MOJON (M). "et collab". - Immunofluorescence et agglutination dans le diagnostic sérologique de la toxoplasmose. Valeur comparative de la recherche des Ig Met du test au 2 mercapto éthanol. - Colloque de Lyon, 1975, pp. 97 - 110.
- 27 - GAROT (L). - Aspect clinique dans la toxoplasmose congénitale. Colloque Gynec. Obstétrique. - Rev. Méd. Liège, 1968, n°4, Vol XXIII, p. 89.
- 28 - GRENIER (B). ROLLAND (J.C). - Quelques notions nouvelles sur la toxoplasmose, une maladie commune, un diagnostic rare. - Méd. Int., 1974, 2, 5 bis, pp. 69 - 78. Bibliogr. (11 réf.).
- 29 - GRISCELLI (Cl). DESMONTS (G). GNY (B). "et collab". - Congénital toxoplasmosis. Foetal synthesis of oligoclonal immunoglobulin G in intrautérine infection. The Journal of PEDIATRICS, 1973, 83, 1, pp. 20 - 26. Bibliogr. (32 réf.).
- 30 - HARRISON (T.R). - Principes de médecine interne. - 6è Edition Paris, Flammarion, 1972, pp. 1049 - 1051. Bibliogr. (5 réf.).
- 31 - LAGARDERE (B). - Problème de toxoplasmose chez l'adulte. Rev. Prat., 1975, 25, 18, pp. 1383 - 1386.

- 32 - LAGARDERE (B). GENTILINI (M). - Le Cycle de la toxoplasmose. - La Nouvelle Presse Médicale, 1973, 2, 23, pp. 1600.
- 33 - LAPIERRE (J). - Maladies exotiques et parasitoses autochtones. - 4è Edition, Laboratoires Fournier Frères, 1973, pp. 105 - 112.
- 34 - LAPIERRE (J). HOLLER (C). TOURTE-SCHAEFER (C). "et collab". - Etude comparée des réactions d'immunofluorescence indirecte et d'agglutination directe avec test au 2 mercapto éthanol dans le diagnostic de la toxoplasmose. - Colloque de Lyon°, 1975, pp. 141 - 145. Bibliogr. (8 réf.).
- 35 - LAUGIER (M). - Notre expérience du dépistage de la toxoplasmose congénitale dans la région marseillaise. (Méthodes - interprétation des résultats). - Colloque de Lyon°, 1975, pp. 121 - 128.
- 36 - MARC (Y). TRIBOULEY (J). TRIBOULEY-DURET (J). "et collab". - Etude comparative de plusieurs techniques séro-immunologiques appliquées au diagnostic de la toxoplasmose. - Colloque de Lyon°, 1975, pp. 7 - 16.
- 37 - MARTIN (Cl). BENTEGEAT (J). BOISSEAU (M). - Aspect clinique et thérapeutique de la toxoplasmose congénitale patente. - Bordeaux Médical, 1968, 1, 10, pp. 1785 - 1800. Bibliogr. (9 réf.).
- 38 - MARTINEAU (L). VIENS (P). RICHER (G). "et collab". - La toxoplasmose en milieu Québécois. II - Etude sérologique rétrospective chez la femme enceinte. - L'Union Médicale du Canada, 1974, 103, pp. 272 - 274. Bibliogr. (13 réf.).
- 39 - MARX (P). - La toxoplasmose oculaire. - Ouest Médical, 1973, 26, 10, pp. 1131 - 1133.

- 40 - MORIN (P). LARIVIERE (M). KOENIG-LOISEAU (M.A). "et collab". - Bilan de 6 mois de dépistage et de prévention de la toxoplasmosse congénitale à la maternité de l'Hôpital Lariboisière. - Sem. Hop. Paris, 1974, 50, 20, pp. 1359 - 1363.
- 41 - MOULINIER (Cl). COUPRIE (B). MANDOUL (R). - Plaidoyer pour une prospection sérologique prénuptiale de la toxoplasmosse. - Bordeaux Médical, 1974, 7, 3, pp. 249 - 255.
- 42 - NIEL (G). DESMONTS (G). GENTILINI (M). - Immunofluorescence quantitative et diagnostic de la toxoplasmosse : introduction des unités internationales dans l'expression des positivités. Path. Biol., 1973, 21, 2, pp. 157 - 161.
- 43 - NIEL (G). GENTILINI (M). - Immunofluorescence quantitative, test de Rémington et agglutination directe : confrontation et apport de leur pratique simultanée dans le diagnostic sérologique de la toxoplasmosse. Colloque de Lyon°, 1975, pp. 29 - 39, Bibliogr. (8 réf.).
- 44 - PAUTRIZEL (R). TRIBOULEY (J). SZERSNOVICZ (F). "et collab". - Dédutions à tirer d'une enquête séro-immunologique faite aux Antilles Françaises. - Bordeaux Médical, 1968, 1, 10, pp. 1765 - 1769.
- 45 - PELOUX (Y). - Confrontation des résultats obtenus par diverses méthodes utilisées dans le sérodiagnostic de la toxoplasmosse après centrifugation différentielle des immunoglobulines en gradient de saccharose. - Colloque de Lyon°, 1975, pp. 67 - 79.
- 46 - PESTRE-ALEXANDRE (M). NICOLAS (J.A). - Contribution à l'étude de la toxoplasmosse congénitale par la réaction du dye-

test et de l'agglutination directe complée avec un traitement au mercapto éthanol. - Colloque de Lyon°, 1975, pp. 19 - 28.

- 47 - PUJOL (M). FREYMUTH (F). MOREL (C). "et collab". - L'étude de la toxoplasmose au CHU de Caen. A propos des résultats d'une enquête sérologique systématique. La semaine des Hôpitaux, 1970, 46, 27, pp. 1892 - 1897. Bibliogr. (21 réf.).
- 48 - REMINGTON (J.S). - The present status of Ig M fluorescent antibody. Technique in the diagnosis of congénital toxoplasmosis. - J. Pédiatr. U.S.A., 1969, 75, pp. 1116 - 1124.
- 49 - ROEVER - BONNET (Mme). - La toxoplasmose chez la femme enceinte et son enfant à Amsterdam. - Colloque de Lyon°, 1969, pp. 121 - 129.
- 50 - ROUX (Ch). DESMONTS (G). GAULIER (M). "et collab". - Prophylaxie de la toxoplasmose congénitale : bilan à la maternité de l'Hôpital Saint-Antoine. - Gyn. Obst. Biol. Repr., 1975, 4, pp. 557 - 569. Bibliogr. (9 réf.).
- 51 - SEGUELA (J.P). LARROUY (G). - Toxoplasmose : dix ans de surveillance dans la région Midi-Pyrénées. Méthodes. Examen critique des résultats. - Colloque de Lyon°, 1975, pp. 113 - 118. Bibliogr. (8 réf.).
- 52 - SENAUD (J). - Le cycle de développement des toxoplasmes ; toxoplasma gondii. - Bulletin de l'Institut Pasteur, 1972, 70, pp. 3 - 27. Bibliogr. (102 réf.).
- 53 - SENET (J.M). ROBERT (R). - Diagnostic de la toxoplasmose par hémagglutination indirecte : intérêt de la fixation de l'antigène total mixte en présence de glutaraldéhyde dans

le diagnostic précoce de l'affection. - Colloque de Lyon^o, 1975, pp. 41 - 46. Bibliogr. (7 réf.).

54 - TERRIS (J). - La toxoplasmose et ses conséquences pour l'enfant. - Rev. Prat., 1971, 21, 18, pp. 3077 - 3086. Bibliogr. (12 réf.).

55 - THIBAUT (Ph). - Epidémiologie et thérapeutique de la toxoplasmose. - La nouvelle Presse Médicale, 1973, 2, 23, pp. 1598 - 1599. Bibliogr. (4 réf.).

56 - VIENS (P). MORISSET (R). STEFANESCU (I). "et collab". - La toxoplasmose en milieu Québécois. I - Résultats d'une enquête séro-épidémiologique par la technique d'immunofluorescence. - L'Union Médicale du Canada, 1973, 102, pp. 2072 - 2077. Bibliogr. (28 réf.).

57 - WATTRE (P). DUGIMONT (J.C). CAPRON (M). "et collab." - Evaluation des méthodes d'hémagglutination indirecte dans les toxoplasmoses humaines et expérimentales. - Colloque de Lyon^o, 1975, pp. 49 - 59. Bibliogr. (22 réf.).

58 - WELTI (H). NOYER (A). HUEGIN (F). - Les embryopathies et foetopathies infectieuses..- Revue Médicale de la Suisse Romande, 1974, 94, 10, pp. 809 - 812.

° Compte-rendu "Sérologie de l'infection toxoplasmique en particulier à son début : méthodes et interprétation des résultats". LYON 11 - 12 Janvier 1975, édité par "Association corporative des étudiants en médecine de LYON - Edition Mérieux.

°° Compte-rendu "Colloque sur la toxoplasmose de la femme enceinte et la prévention de la toxoplasmose congénitale". LYON 26 - 27 - 28 Septembre 1969. Monographie du "LYON MEDICAL" - Edition Spécia.

"Par délibération de son conseil en date du 10 NOVEMBRE 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs."

VU, le Président de Thèse,

VU, le Doyen de la Faculté,

VU et permis d'imprimer en référence à la délibération
du Conseil d'Université en date du 14 DECEMBRE 1973,

Le Président de l'Université de CAEN.

